

소아에서 소변 Na/K 비를 통한 칼슘 배설량 예측

고려대학교 의과대학 소아과학교실
고한성, 최정훈, 최병민, 유기환, 홍영숙, 이주원, 김순걸

< 한 글 요약 >

목 적 : 소변내 Ca 배설량을 측정하는데 있어 24시간 뇨 Ca 배설량 측정이 흔히 사용되어 왔으나, 이의 결과를 알기까지 많은 시간과 비용이 소모되는 단점이 있어 빠른 시간내에 결과를 알 수 있는 간편한 검사를 알아보기 위해 저자들은 소변내 Ca 배설량이 소변내 sodium(Na), potassium(K), creatinine(Cr)과 밀접한 관련이 있음에 착안하여 일회뇨(spot urine) Na/K 비를 이용하여 요칼슘배설량을 예측할 수 있는지 알아보기 위하여 이 연구를 시행하였다.

대상 및 방법 : 1998년 5월부터 7월까지 고려대학교 의료원 구로병원 소아과에 비뇨기계 증상으로 입원한 환자 84명을 대상으로 spot urine에서 Na, K, Ca, Cr를 측정하여 Ca/Cr 비와 Na/K 비를 서로 비교하였다. 또한 고칼슘뇨증 (Ca/Cr 비 > 0.21)으로 예측할 수 있는 Na/K 비의 cut off value를 계산하여 그 민감도, 특이도, 양성예측도, 음성예측도를 구하였다.

결 과 : 1) spot urine Ca/Cr 비와 Na/K 비와는 통계적으로 유의있는 상관관계를 보였다($r=0.496, P<0.001, Ca/Cr = Na/K \times 0.0167 + 0.061$). 2) 고칼슘뇨증으로 예측할 수 있는 spot urine Na/K 비의 cut off value를 2.68로 정했을 경우 민감도 100%, 특이도 54.5%, 양성예측도 37.5%, 음성예측도 100%를 보였다.

결 론 : 소변내 Ca 배설량을 예측하는데 spot urine Na/K 비를 이용할 수 있으리라 생각되며, 이는 고칼슘뇨증의 선별에도 유용하리라 생각된다.

서 론

최근 우리나라에서는 식생활의 변화와 더불어 고칼슘뇨증 환자의 수가 증가되는 추세이며 따라서 고칼슘뇨증 및 요로결석의 분야에 관심이 많아지는 경향이 있다. 고칼슘뇨증은 혈뇨 및 Ca을 함유하는 요로결석의 중요한 원인이 되며, 조기발견하여 적절한 치료를 하지 않으면 불가역적인 신세뇨관의 손상을 가져와 최대 농축능을 저하시킨다¹⁾. 고칼슘뇨증을 가진 소아의 약 2-5%에서 요로결석을 가지며²⁾, 더욱 흔한 임상적 증상은 배뇨장애, 빈뇨, 복통, 야뇨증, 혈뇨 등이다^{3,4)}.

소아기의 고칼슘뇨증은 정상식을 하는 경우 4 mg/kg/24hr 이상으로 정의된다⁵⁾. 하지만 소아에게 있어 24시간 채뇨가 어렵기 때문에 spot urine의 Ca/Cr 비 측정이 고칼슘뇨증의 선별 및 진단검사로 광범위하게 사용되어 왔다 (소변내 Ca/Cr 비 > 0.21 mg/mg)⁶⁾.

Ca은 요로결석생성의 가장 중요한 인자이며, 소변내 Ca 배설은 직접적으로 요로결석질환의 이환률과 연관이 있다^{7,8)}.

고칼슘뇨증의 초기 치료는 다량의 수액섭취와 식이 염분제한으로 이루어진다. 이는 Na이 소변내 Ca배설의 중요한 조절인자이며, 24시간 채뇨에 있어 소변내 Na과 Ca 사이에 밀접한 관련이 있음에 기인한다^{9,10)}. 초기 치료에도 불구하고 상당수의 환아들이 계속 고칼슘뇨증을 보이며, 이때 이뇨제인 thiazide의 투여를 필요로 하게되는데¹¹⁾, thiazide는 원위관에서 Ca의 재흡수를 촉진함으로써 Ca 배설을 줄인다. 이러한 thiazide의 작용은 Na 섭취와 상당한 관련이 있고, 과

접수: 2000년 3월 2일, 승인: 2000년 3월 2일
책임저자: 유기환, 고려대 소아과학교실
전화 : (02) 818-6126, 6128 FAX: (02) 858-9396
E-mail : guropcd@chollian.net

다하게 Na를 섭취할 경우 thiazide의 작용이 억제되므로¹⁾, thiazide의 복용과 식이 염분제한은 병행되어야 한다.

Cirillo 등²⁾은 최근 연구에서 높은 Na 배설이나 낮은 K 배설로 인해 소변내 Na/K 비가 높은 성인에 있어 요로결석 질환이 잘 발생한다고 보고하여 소변내 Na, K, Ca, Cr 간에 밀접한 상관관계가 있음을 시사하였다. 이에 저자들은 소아에 있어서 소변내 Na, K, Ca, Cr 간의 상관관계에 대해 고찰하고, spot urine의 Ca/Cr 비와 Na/K 비의 상관관계를 통해 spot urine의 Na/K 비가 Ca/Cr 비와 같이 고칼슘배설량을 예측하고 고칼슘뇨증을 조기진단하는데 유용한지에 대해 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

1998년 5월부터 7월까지 고려대학교 의료원 구로 병원 소아과에 혈뇨, 농뇨, 빈뇨, 단백뇨, 배뇨곤란, 야뇨 등의 비뇨기계 증상으로 입원한 환자 84명을 대상으로 spot urine에서 Na, K, Ca, Cr의 농도를 측정하여 Ca/Cr 비와 Na/K 비를 비교하였다. 소변은 임의로 추출했으며, 특별히 식이 제한은 하지않았다.

소변내 Na, K 농도측정은 ion-selective electrode (ISE)법을 통해 이루어졌고, Ca 농도는 Ortho Cresolphthalein complexone (O-CPC)법 (Calcium Reagent, Gilford Systems, Oberlin, OH, USA)으로 Gilford Impact 400E (Gilford Instrument Laboratories, Inc., Oberlin, OH, USA)를 이용하여 측정이 되었다. 소변내 Cr 농도측정은 Jaffe Rate법 (Creatinine Reagent Kit, Beckman Instruments, Inc., Brea, CA, USA)으로 ASTRA-8 (Beckman Instruments Inc., Brea, CA, USA)를 이용하여 측정하였다.

또한 소변내 Ca/Cr 비 ≥ 0.21 (mg/mg)로 측정되어 고칼슘뇨증으로 예측할 수 있는 18명과 Ca/Cr 비 < 0.21 (mg/mg)로 측정된 66명 환자의 Na/K 비를 각각 측정하였고, 고칼슘뇨증이 의심되는 Na/K의 cutoff value를 구하였으며, 그 값을 2.68로 했을 경우의 민감도, 특이도, 양성예측도, 음성예측도를 구하였다.

민감도, 특이도, 양성예측도, 음성예측도, 상관계수 등은 표준화된 방법³⁾을 사용하였고, 통계 처리는 통계 프로그램인 Jandel Sigmastat version 2.0을 사용하여, 선형회귀분석을 시행하였다. 모든 통계분석에서 $P < 0.05$ 인 경우를 통계적 유의성이 있는 것으로 하였다.

결 과

1) 비뇨기계 증상을 주소로 내원한 소아 84명의 평균연령은 7.5 ± 4.6 세 였으며, 남녀비는 1.6:1 이었다.

2) 소변내 Ca/Cr 치는 0.004부터 0.392까지 분포하여 평균 0.121 ± 0.101 였으며, Na치는 1부터 328까지 분포하여 평균 118.1 ± 74.1 , K치는 4부터 162까지 분포하여 평균 45.8 ± 29.1 , Na/K치는 0.021부터 15.154까지 분포하여 평균 3.592 ± 3.306 였다. 이중 Ca/Cr치와 가장 좋은 상관관계를 보인 것은 Na/K로서 spot urine Ca/Cr 비와 Na/K 비와는 통계적으로 유의있는 상관관계를 보였다($r=0.496$, $P < 0.001$, $Ca/Cr = Na/K \times 0.0167 + 0.061$)(Fig. 1).

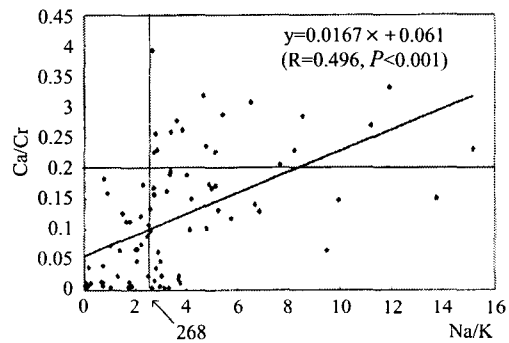


Fig 1. Relationship between Ca/Cr and Na/K

3) spot urine Ca/Cr 비를 기준으로 고칼슘뇨증으로 예측할 수 있는 spot urine Na/K 비의 cutoff value를 2.68로 정했을 경우 민감도 100%, 특이도 54.5%, 양성예측도 37.5%, 음성예측도 100%를 보였다(Table 1).

Table 1. Value of spot urine Na/K ratio as a screening test for hypercalciuria

Na/K	Hypercalciuria (Ca/Cr)		Total
	Absent (< 0.21)	Present (≥ 0.21)	
≥ 2.68	31	18	49
< 2.68	35	0	35
Total	66	18	84

고 찰

특발성 고칼슘뇨증은 1953년 Albright등¹³⁾이 성인에서 고칼슘뇨증 혹은 다른 특별한 이유없이 무증상의 고칼슘뇨증이 발생하는 것을 최초로 보고하였고, 1958년 Hodgkinson과 Pyrah등¹⁴⁾은 Ca 신결석이 있었던 성인에서 본 질환이 40-60%를 차지한다고 하였다. Piel과 Roof등¹⁵⁾은 신결석이 있는 어린이 환자들도 드물기는 하지만 특발성 혈뇨가 소수에서 생긴다고 했으며, 최근 Moore등¹⁶⁾은 고칼슘뇨증이 있는 23명의 어린이 중 8명에서 혈뇨만이 유일한 최초의 증상이었다고 보고함으로써 특발성 고칼슘뇨증 자체가 신결석이 없어도 혈뇨의 원인이 된다는 것과 원인 불명의 혈뇨가 있는 환자의 진단과정 중 증요원인으로 특발성 고칼슘뇨증을 생각할 수 있도록 하게끔 되었다.

특발성 고칼슘뇨증이란 24시간 뇨 Ca 배설량이 4mg/kg를 초과하고^{2, 5)}, spot urine내 Ca/Cr비가 0.21을 초과하면서^{2, 6)}, 세뇨관 산혈증, 유육종증, 비가동화(immobilization), 비타민 D 중독, 갑상선 기능 항진증, 악성종양, Paget disease, 이뇨제 복용등의 고칼슘뇨증을 일으키는 이차적 원인이 없는 경우로, 혈뇨나 요로결석의 원인이 될 뿐 아니라 성장장애, 뇨의 농축능력 감소, 뼈의 무기분 감소를 초래할 수도 있다^{17, 18)}. 그러므로 고칼슘뇨증의 조기발견 및 이에 대한 적절한 치료는 매우 중요하다 하겠다.

발생빈도는 증상이 없는 소아의 3.8%를 점유하며¹⁹⁾, 요로감염증과 단백뇨없이 현미경적 혹은 육안적 혈뇨만 있는 어린이에서는 28%정도이고, Ca 신결석이 있는 소아에서는 40-50%정도로 그 빈도가 높다. 성별 발생빈도를 보면 남아가 여아보다 약간 높거나, 비슷한 것으로 보고되고 있다²⁰⁾.

유전적 영향에 대한 많은 연구에서 가족적인 경향이 있음을 시사하였는데, 특히 Coe등²¹⁾은 상염색체 우성 유전의 가능성을 제시하였다.

Ca의 조절에는 골격, 장관, 신장이 관여하며, 신장은 여과된 Ca의 0.5-1.5%를 배설한다. 신장은 여러 호르몬과 대사성요인의 영향을 받으며, 세뇨관의 재흡수의 억제요인에 의해 뇨 Ca 배설량의 증가를 가져온다. 특발성 고칼슘뇨증의 발병기전에 대해서는 일차적으로 장에서의 Ca 농도가 지나쳐 이것이 Ca 혈장농도를 높이고 따라서 고칼슘뇨증이 일어나는 장흡수성 고칼슘뇨증(absorptive hypercalciuria)과 세뇨관의 재흡수 장애로 인해 Ca이 과다 배출되어 고칼슘뇨증이 된

다는 재흡수성 고칼슘뇨증(reabsorptive or renal hypercalciuria)으로 분류된다²²⁾. 이는 경구 Ca 부하와 제한 검사로 구별할 수 있지만^{22, 23)}, 최근에는 이 두가지 유형을 따로 분리해서 다루지 않고, 한 질환의 연속성상에 두고 생각하는 추세이다^{2, 10, 21)}.

실제로 특발성 고칼슘뇨증의 치료는 어떤 유형이건 간에 동일하다^{2, 4, 22)}. 그래서 본 연구에서도 이 두가지 유형을 따로 분리하여 생각지 않았다.

염분섭취는 소변내 Ca 배설에 영향을 끼치는 주요한 인자이다. 소변내 Na 배설량이 하루 100 mmol증가에 따라 Ca 배설량은 하루 0.8-1.5 mmol씩 증가하게 된다^{9, 24)}. 그러므로 염분섭취가 증가하게 되면 소변내 Ca 배설량도 증가하게 되며, 이는 혈청내 Ca 농도를 감소시켜 부갑상선 호르몬과 calcitriol의 분비를 촉진시키게 된다. calcitriol은 장내 Ca 흡수를 증가시키고 다시 소변내 Ca 배설량은 증가하게 된다^{25, 26)}.

최근 연구에서는 성인의 경우 소변내 K와 Ca 배설량 사이에 반비례관계가 성립한다는 보고가 있다^{27, 28)}. K를 많이 섭취하면 소변내 Ca 배설량은 감소하게 되고, 이는 신내 Ca 저장을 촉진시키며 골재흡수를 막는다고 하여 고칼슘뇨증의 치료에도 K이 사용되고 있다^{24, 27, 29)}. K의 다른 역할은 신내 phosphate를 저장하여, calcitriol의 신합성을 방지하고 장내 Ca 흡수를 억제한다³⁰⁾.

위에 기술한 내용에서 Na와 K이 소변내 Ca 배설량과 밀접한 관련이 있음을 알 수 있다.

소변내 정상 Na/K비는 소아에서 일반적으로 2이 하로 보고되고 있다³¹⁾. Alexics등³²⁾은 실험에서 고칼슘뇨증과 관련이 없는 배뇨장애 환자의 소변내 Na/K비는 2.28 ± 1.31 이었고, Na/K비의 cutoff value를 >4.5로 했을 경우 고칼슘뇨증에 대한 선별검사로 민감도 63.64%, 특이도 96.15%, 양성예측도 82.35%, 음성예측도 90.36%를 보였다고 보고하고 있다.

저자들의 결과에서도 성인에서 보고되는 바와 같이³⁾ 소변내 Ca/Cr비와 Na/K비는 통계적으로 의미있는 상관관계를 보였고, 소변내 Ca/Cr 비와 비교하여 고칼슘뇨증으로 예측할 수 있는 소변내 Na/K 비의 cutoff value를 2.68로 정했을 경우 민감도 100%, 특이도 54.5%, 양성예측도 37.5%, 음성예측도 100%를 보였다.

최근 우리나라에서는 식생활의 변화와 더불어 고칼슘뇨증 환자의 수가 증가되는 추세이며, 전신질환없이 발생하는 육안적 또는 현미경적 혈뇨의 중요한 원인중의 하나가 특발성 고칼슘뇨증이므로 이들 혈뇨 환아들에 있어서의 소변내 Ca 배설량을 예측할 수 있는 간편하고 가격이 저렴하며 결과의 예측도가 양호

한 검사법이 필요한 실정이다. 저자들은 Na과 K이 소변내 Ca 배설량과 밀접한 관련이 있음에 착안하여 소변내 Ca/Cr 비와 Na/K 비를 서로 비교하였고, 돌간에 의미있는 상관관계가 있음을 알 수 있었다. 이에 저자들은 소변내 Ca/Cr 비와 더불어 소변내 Ca 배설량을 예측하는데 소변내 Na/K 비를 이용할 수 있으리라 생각되며, 이는 고칼슘뇨증의 선별에도 유용하리라 생각된다.

결론적으로 전신 질환 없이 발생하는 육안적 혹은 현미경적 혈뇨 환아의 경우는 특발성 고칼슘뇨증의 가능성이 높기 때문에 이의 여부를 손쉽게 시행할 수 있는 소변 Ca/Cr 비 또는 Na/K 비를 통하여 조기 확인 한다면 신생검 등의 불필요한 침습검사를 피할 수 있을 것으로 생각된다.

참 고 문 헌

1. S tapleton KB, Miller LA: Renal function in children with idiopathic hypercalciuria. *Pediatr Nephrol* 2:229-235, 1988
2. Langman C. Normocalcemic hypercalciuria. In: Holliday M, Barratt TM, Avner E, eds. *Pediatric Nephrology*. Baltimore, MD: Williams and Wilkins, 1994, p619-20
3. Vachvanichsanong P, Malagon M, Moore ES. Urinary incontinence due to idiopathic hypercalciuria in children. *J Urol* 152:1226-8, 1994
4. Alon U, Warady B, Hellerstein S. Hypercalciuria in the frequency-dysuria syndrome of childhood. *J Pediatr* 111:103-5, 1990
5. Moxey-Mims MM, Stapleton FB. Hypercalciuria and nephrocalcinosis in children. *Curr Opin Pediatr* 5:186-90, 1993
6. Sargent J, Stukel T, Kresel J, Klein R. Normal values for random urinary calcium to creatinine ratios in infancy. *J Pediatr* 123:393-7, 1993
7. Garcia CD, Miller LA, Stapleton FB. Natural history of hematuria associated with hypercalciuria in children. *Am J Dis Child* 145:1204-7, 1991
8. Cirillo M, Laurenzi M, Panarelli W, Stamler J. Urinary sodium to potassium ratio and urinary stone disease. *Kidney Int* 46:1133-9, 1994
9. Breslau N, McGuire J, Zerwekh J. The role of dietary sodium on renal excretion and intestinal absorption of calcium and on vitamin D metabolism. *J Clin Endocrinol Metab* 55:369-73, 1982
10. Muldowney F, Freaney R, Maloney M. Importance of dietary sodium in the hypercalciuric syndrome. *Kidney Int* 22:292-6, 1982
11. Coe F, Favus M, Pak C, Parks J, Preminger G. *Kidney Stones-Medical and Surgical Management*. Philadelphia, PA: Lippincott-Raven, 1996, p759-85
12. Galen RS, Gambino SR : *Beyond normality : the predictive value and efficiency of medical diagnosis*. 1st ed. New York : John Wiley and Sons Inc, 1975, p30-3
13. Albright FP, Henneman P, Benedict PH. Idiopathic hypercalciuria : A Preliminary Report. *Proc Royal Soc Med* 46:1077-9, 1953
14. Hodgkinson A, Pyrah LN: The urinary excretion of calcium and inorganic phosphate in 344 patients with calcium stones of renal origin. *Br J Surg* 46:10-18, 1958
15. Piel CF, Roof BS: Renal calculi, in Rubin MI, and Barrett TM (Eds): *Pediatr Nephrology*, Baltimore The Williams and Wilkins Co 1975, p 760
16. Moore ES: Hypercalciuria in children, in Berlyne GM (Eds): *Contributions to Nephrology* New York Karger 1981, p 20-32
17. Langman CB, Moore ES: Hypercalciuria in children. *Ped Clin* 23:135-8, 1984
18. Kikuo Litaka, Clark D West: The renal calculus and asymptomatic hematuria. *J of Ped* 92:774-5, 1978
19. Kruse K, Kracht U, Kruse U: Reference values for urinary calcium excretion and screening for hypercalciuria in children and adolescents. *Eur J Pediatr* 143:25-31, 1984
20. Stapleton FB, Noe HN, Roy S III, et al: Hypercalciuria in children with urolithiasis. *Am J Dis Child* 136:675-8, 1982
21. Fredric L Coe, John H Parks: Familial idiopathic Hypercalciuria. *New Engl J Med* 300:337-40,

- 1979
22. Aladjem M, Bar J, Lahat E, Bistritzer T. Renal and absorptive hypercalciuria: a metabolic disturbance with varying and interchanging modes of expression. *Pediatrics* 97:216-9, 1996
 23. Stapleton FB. What is the value of distinguishing pathophysiological subgroups and what is the appropriate duration of specific therapy in children with significant hypercalciuria? *Pediatr Nephrol* 4:28, 1990
 24. Lemann J Jr, Pleuss J, Gray R, Hoffman R. Potassium administration reduces and potassium deprivation increase urinary calcium excretion in healthy adults. *Kidney Int* 39:973-83, 1991
 25. Hess B, Jaecher P. The tale of parathyroid function in idiopathic hypercalciuria. *Scanning Microsc* 7:403-9, 1993
 26. Edwards NA, Hodgkinson A. Metabolic studies in patients with idiopathic hypercalciuria. *Clin Sci* 29:143-57, 1965
 27. Rodriguez-Soriano J, Ubetagoyena M, Vallo A. Renal potassium excretion is reduced in children with idiopathic hypercalciuria. *Miner Electrolyte Metab* 17:357-61, 1991
 28. Calo L, Borsatti A, Favaro S, Rabinowitz L. Kaliuresis in normal subjects following oral potassium citrate intake without increased plasma potassium concentration. *Nephron* 69:253-8, 1995
 29. Lemann J Jr, Pleuss J, Gray R. Potassium causes calcium retention in healthy adults. *Am Inst Nutr Suppl* 123:1623-6, 1993
 30. Jaeger P, Bonjour P, Karlmark B, et al. Influence of acute potassium loading on renal phosphate transport in the kidney. *Am J Physiol* 245:601-5, 1983
 31. Satlin LM, Schwartz GJ. Renal regulation of potassium homeostasis. In: Eldmann CM, ed. *Pediatric Kidney Disease*. Boston, MA: Little, Brown and company, 1992, p127-146
 32. Osorio AV, Alon US. The relationship between urinary calcium, sodium, and potassium excretion and the role potassium in treating idiopathic hypercalciuria. *Pediatrics* 100:675-81, 1997

=Abstract=

A Study on Method for Screening of Hypercalciuria in Children

Han Seong Ko, Jeong Hoon Choi, Byoung Min Choi, Kee Hwan Yoo, Young Sook Hong, Joo Won Lee, Soon Kyum Kim

Department of Pediatrics, Korea University, Seoul, Korea

Purpose: Urinary calcium excretion using a 24-hr urine collection has been used for the diagnosis of hypercalciuria up to now. But It takes a lot of time and costs much. We have investigated on a more simple method for screening of hypercalciuria in children.

Methods: We had retrospectively analyzed sodium, potassium, calcium and creatinine in spot urine of eighty-four patients with urinary symptoms from May 1998 to July 1998 in Korea university Guro hospital and compared the urinary Ca/Cr ratio with the Na/K ratio. Using a urinary Na/K ratio > 2.68 as a cutoff value in predicting the occurrence of hypercalciuria, we measured its sensitivity, specificity, positive predictive value and the negative predictive value.

Results: A direct relationship was found between urinary Na/K and Ca/Cr ratio ($r=0.496$, $P<0.001$, $Ca/Cr = Na/K \times 0.0167 + 0.061$). Using a urinary Na/K ratio > 2.68 as a cutoff value in predicting the occurrence of hypercalciuria, its sensitivity was found to be 100% and its specificity 54.5%. The positive predictive value was 37.5% and the negative predictive value 100%.

Conclusions : Spot urine Na/K ratio is a valuable test for the screening of hypercalciuria in children.

Key words : Screening of hypercalciuria, Urinary Ca/Cr ratio, Urinary Na/K ratio